

Abstract of Cited Reference 2

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-070815

(43)Date of publication of application : 01.05.1982

(51)Int.Cl.

A61K 9/64

// A61K 37/54

(21)Application number : 55-146362

(71)Applicant : FUROINTO SANGYO KK

(22)Date of filing : 21.10.1980

(72)Inventor : MOTOYAMA SHIMESU
SATO SATORU
UMEDA SEIICHI
YASUMI HIROTSUNE
SUDO EMIKO
TSUJINO TAKUICHI

(54) ABSORPTION IMPROVER

(57)Abstract:

PURPOSE: An absorption improver that is made by dispersing a solid medicine hard soluble in water in oil and filling small capsules with the dispersion or by combining every resultant capsule with digesting enzymes, thus showing high absorption by oral administration.

CONSTITUTION: A solid medicine hard soluble in water such as ethyl estradiol, riboflavin butyric ester or ubidecarenone is dispersed in oil and filled in capsules of less than 3mm diameter to give the objective absorption improver. Or the resultant capsules are combined with a group of digesting enzymes including pancreatin and others, for example, the capsules are coated with the enzyme group on the surface or a mixture of the capsules and enzyme powders is enclosed in larger capsules.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-70815

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/64
// A 61 K 37/54

識別記号

庁内整理番号
7057-4C
7138-4C

③ 公開 昭和57年(1982)5月1日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ 吸収改善製剤

⑯ 特 願 昭55-146362

⑰ 出 願 昭55(1980)10月21日

⑱ 発 明 者 本山示

東京都新宿区高田馬場2丁目13
番2号フロイント産業株式会社
内

⑲ 発 明 者 佐藤哲

新宿市高田馬場2丁目14番2号
フロイント産業株式会社内

⑳ 発 明 者 梅田誠一

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社

内

㉑ 発 明 者 八隅普恒

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉒ 発 明 者 須藤恵美子

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉓ 出 願 人 フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号

㉔ 代 理 人 弁理士 堀正雄

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 吸収改善製剤

2. 特許請求の範囲

1 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収改善製剤。

2 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。

3. 発明の詳細な説明

本第1及第2発明は吸収の改善された製剤に関する。更に詳しくは第1発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収の改善された製剤に関し、第2発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収の改善された製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂、脂質(リポイド)、蠟、精油若しくは鉱油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類に属する物質には多くの植物油、若しくは植物精油の如く常温にて液状のものが多いが、蠟、豚脂(ラード)、牛脂(ヘット)の如く常温にて固体のものもある。本製剤の製造面及び消化管内における吸収の面から常温において液状のものが好ましい。

前記の分散とは固形薬剤をアブラ類に分子分

散及び／又は微粒状に分散せしめることを意味する。

本第1発明に使用するカプセルは小型のものであるから、實際上球形又は球形に近い形のものが使用される。前記の粒径とはカプセルの直径又は長径を意味する。

又前述の消化酵素とは消化管中において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リパーゼ等がその代表的なものである。一般に消化酵素はこれらの製造起源別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なお前記の「消化酵素を含む酵素群」の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンであり、本第2発明の好ましい酵素群である。なお、パンクレアチンにはアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ等の酵素が含まれる。

前述のカプセル化とは軟カプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセル等に充填することを意味する。その場合のカプセルの材料

にはゼラチンを主体としたものの他水溶性高分子物質を主体としたものを使用することも出来る。又このカプセル化にはマイクロカプセル化も含まれる。

又前述の「各製剤単位に組み込み」の意味はカプセルと酵素群とを製剤単位（製剤が錠剤であれば、その各錠剤が製剤単位であり、製剤がカプセル剤であれば各カプセル剤が製剤単位である）中に併存させることである。但し薬剤自体と酵素群を直接接触せしめないのが好ましい。具体的には薬剤をアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものの表面に酵素群をコーティングしても良いし、又更にその表面をコーティングしても良い。又薬剤をアブラ類に分散せしめこれをシームレスミニカプセル化し、このミニカプセルと酵素群の粉末をやゝ大型のカプセルに混合して充填して製造することも出来る。

本第1及び第2発明の目的は水に難溶の固形薬剤の吸収を高めた新規な製剤を提供するにある。

本第1発明の効果は後に述べる実施例で明らかな通り、内服した場合に血中濃度曲線下面積（AUC）が大きく水に難溶の固形薬剤のバイオアベイラビリティを著しく高める点にある。又本第2発明の効果は、本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素群を併存させることによりその効果を一層高める点にある。

従来から薬剤を油に溶解又はコロイド状に分散させると、薬剤の消化管内壁又は皮フ又は粘膜からの吸収が促進されるということが知られていて、その様な製剤が市販されている。

本発明者等はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化した製剤がユビキノンの従来の製剤に比し内服後のAUCが高くバイオアベイラビリティの優れていることを見出し、更にその場合カプセルの粒径を3mm以下にすると効果が一段と高められることを確認した。この発明は最近本出願人により特願昭55-118135として特許出願されている。

本発明者等はその後更に研究を続行した結果、

各種の水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散したものを粒径3mm以下のカプセルに充填した製剤が該薬剤をアブラ類に分散したものを通常のサイズのカプセルに充填した製剤に比し、内服後のAUCが格段に大きいことを見出し本第1発明に到達した。本発明者は更に上記第1発明の製剤を消化酵素と共存せしめることにより、本第1発明の効果が更に飛躍することを見出しそれを糸口として本第2発明を完成した。

本第1発明の要旨は前記請求の範囲第1項に記載の通り、「水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを粒径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収改善製剤。」である。又本第2発明の要旨は前記請求の範囲第2項に記載の通り、「水に難溶性の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素群とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。」である。

一般に水に難溶の薬剤は親油性がある。従つて水に難溶性の固形薬剤の粉末を液状のアブラ

類と混合（アブラ類が常温で固体の場合は加温して液状とする）して攪拌し該薬剤のアブラ類分散系を得ることが出来る。

この際にして得られる水に難溶の固形薬剤の分散系^もの粒径3mm以下のカプセルに充填した本第1発明の薬剤のバイオアベイラビリティが優れてたものであることは本発明者等によつて始めて見出された。この薬剤のバイオアベイラビリティが高い理由は次の如く説明することが出来る。

アブラ類は一般に表面^カ張が^カ大でこれを消化管内において乳化する為には、予め機械的に細分化することが必要である。経口投与された油は胃及び腸において、それらによる攪拌作用を受けて細分化される。然しながら、この攪拌作用は機械による攪拌に比して弱い。その結果、食用の油でもこれをやや多量そのまま経口投与すると、殆んど消化されずに糞に排泄されることがしばしばある。従つて、水に難溶の固形薬剤を分散したアブラ類を微小カプセルに充填し

た薬剤を経口投与すれば、予備的にアブラ類を細分化したこととなり、病人又は老人の様に胆汁やリパーゼの分泌が少く且胃及び腸の攪拌機能が弱くてもアブラ類の乳化が順調に行われ、それに伴つて該薬剤が良く吸収されると考える。実際、本発明者は粒径3mm以下のカプセルにアブラ類に分散した薬剤が特に顕著なAUC上昇効果を有することを見出した。

なお、同一量の油について、その粒子の径を小さくすることによりその表面積が加速度的に増加し、消化され易くなることから上記の推論が容易に理解される。

本第2発明では消化酵素を含む酵素群が併存するのでアブラ類の乳化が更に促進される。その結果、第1発明以上に高いバイオアベイラビリティを示すものと考えられる。

前述の如く一般に水に難溶の固形薬剤は親油性があるので、アブラ類に極度の差とせあれ分散させることが出来る。然し本第1及び第2発明の効果を十分に発揮させる為には水に難溶の

固形薬剤となるべく親和性の大きなアブラ類を選んで該薬剤の分散系をつくることが好ましい。次の第1表は数例の水に難溶の固形薬剤について該薬剤とそれぞれ特に親和性が大きく該薬剤を容易に溶解するアブラ類の名称を対応させて表示したものである。

第 1 表

水に難溶の固形薬剤名	アブラ類の名称
エチルエストラジオール	ゴマ油
リボフラビン酪酸エステル	天然油脂
ユビデカレノン (C ₆₀ H ₁₀₀)	ホホバ油
ガンマーオリザノール	脂肪酸エステル
フルフェナジンエナンテート	ゴマ油
アミノ安息香酸エステル	オリーブ油
リドカイン	植物油
ニセリトール	カツシヤ油
フェニルプロパノール	オリーブ油
ゲファルナート	植物油
シクロマロール	植物油

なお、一部第1表の薬剤とダブルが水に難溶で油脂溶解性を有する薬剤を例示すると次の如きものがある。

エルゴカルシフェロール (V.D₂)、コレカシフェロール (V.D₃)、プロゲステロン、エナントテテストステロン、プロピオン酸テストステロン、メチルテストステロン、エチルエストラジオール、d-カンフル (dL-カンフル)、トコフェロール、ハロタン、フィトナジオン (V.K₁)、リボフラビン酪酸エステル、酢酸トコフェロール、プロクワゾン、ニフジピン、インドメタシン、ジピリダモール、d-リモネン (Liq.)、トリカプリリン (Liq.)、ニコチン酸トコフェロール、オキシフェンブタゾン、フルフェナジンエナンテート、アミノ安息香酸エチル、リドカイン、ニセリトール、ニトログリセリン、クロファイブレート (Liq.)、フェニルプロパノール、リノール酸 (V.F)、ベンゾナテート、ヒマシ油、クレオソート (Liq.)、グアヤコール (Liq.)、ジメチルポリシロキサ

ン(Li₂), ビタミンA、シクロクマロール、
メナテトレノン(V.K₂), メンデル、リボフラ
ビンテトラブテレート(V.B₁), リボフラビン
テトラニコチネート(V.B₁)

次に本第1及び第2発明の製造法につき概略
を説明する。水に難溶の固形薬剤の粉末を例え
ば食用油に加えて攪拌し分散せしめる。アブラ
類が例えばラードの如く常温で固体の場合には
加温して液状で該薬剤の粉末を加えて攪拌して
分散せしめる。次にかようにして調製した分散
系をカプセル化して本第1発明の製剤を製造す
る。

本第1発明のカプセルは径3mm以下である
から実際問題として通常の軟カプセルやソフト
カプセルで製造するのは困難で、所謂シームレ
スミニカプセルを使用するのが好ましい。この
方法で分散液をカプセルに充填するに以下述^べ方法
による。なお第2発明の場合はカプセルのサイ
ズに特に限定はないので通常の軟カプセルや
ソフトカプセルを使用して通常の方法により充

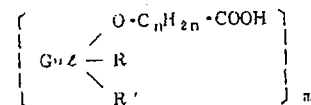
填することも出来るし又以下述べる方法を採用
することも出来る。

シームレスミニカプセルに充填するには例え
ば第1図に示すオランダ製のグローベックス・
マークIIカプセル被覆機(大阪市大淀区天神橋
7-1-10大阪急ビル株式会社ミニチュア
ルトレイディング振 GLOBEX INTERNATIONAL
LIMITED製)にかけ被覆液としてゼラチン水溶
液を使用する。この充填の操作を第1図によつ
て説明すると、先づ上記のグローベックスカプ
セル被覆機に上記の分散系を加熱したゼラチン
の水溶液を仕込み、脈動ポンプ(4)と切弁(5)を
シンクロナイズ(synchronize)して、分散液
を内包した球状ゼラチンカプセルを冷却油(1)中
に落す。該カプセルの殻を構成するゼラチンは
冷却されて固化する。カプセルは循環する油と
共に篩(8)の上に運搬されこの篩で油が分離され
た後カプセル受器(9)に集る。なお分散系の分散
媒がヘントやラードの如き固体の場合は分散系
を加温して液状として上記と同じ処理をする。

本第1及び第2発明においてカプセル化する
場合カプセルの素材としてはゼラチン以外の高
分子物質を使用することも出来る。例えばヒド
ロキシプロピルメチルセルローズ、プルラン、ア
ラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルローズ、
ポリビニールアルコール、ポリビニールピロリ
ドン及びカゼイン、セルローズアセテートフタ
レート、エチルセルローズ、ヒドロキシプロピ
ルセルローズフタレート、オイドラジントE(西
独ロームファーマ社製)、MPP(田辺製薬製)、
AEA(三共製)等の医薬品のコーティング被覆
剤が利用出来る。

上記の如く製造された本第1発明の薬剤をそ
のまゝ経口投与してその効力を発揮させること
も出来るが、更に消化酵素を含む酵素液を
コーティングしその外面を腸溶コーティングし
てその効力を更に高めることが出来る。腸溶性
コーティングに使用する腸溶性物質としては一
般の腸溶性物質、即ち、含酸基高分子物質が適し

ている。例えば、ハイドロオキシプロピルメチ
ルセルローズフタレート(HPMCP)、セルロー
ズアセテートフタレート(CAP)及び一般式



(式中GはC₆H₇O₂なるセルローズの無水グル
コース単位骨格を示し、nは1~5の整数、R、
R'は同じでも異なつてもよくエーテル基、エス
テル基又はOH基を示す)で表わされるカルボキ
シアルキルセルローズ誘導体等である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキ
シ基、プロポキシ基、ヒドロプロポキシ基等
の如くグルコース単位骨格とエーテル結合する
基を意味する。又エステル基とはホルミルオキ
シ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等
の如くグルコース単位骨格とエステル結合する
基を意味する。従つて上記の一般式で表わされ
るカルボキシアルキルセルローズ誘導体には、
カルボキシエチルセルローズアセテート、カル

ボキシエチルヒドロキシプロピルセルローズアセテート、カルボキシメチルエチルセルローズ、カルボキシプロピルエチルセルローズ、カルボキシプロピルメチルセルローズ等が含まれる。

この他腸溶性物質としては、オイドラジント (Eudragit) し又は S、メチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体 (MEM-05) 等のビニル類で重合した遊離カルボキシ基を有する多酸基性高分子物質が用いられる。

本第2発明の製剤を製造するには、例えば上記第1発明と同様に水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に消化酵素を含む酵素群をコーティングするか又は該カプセルを消化酵素を含む酵素群と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群は前述の通りパンクレアチンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアブラ類については既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

植物油脂としてはゴマ油、粟糠油、綿実油、大豆油、ツバキ油、オリーブ油、ヤシ油、パーム油、植物精油としては、キャラウェイ油、クイ皮油、シナモン油、スベアミント油、ペパーミント油、シソ油、ユーカリ油、動物油脂としては魚油、牛脂、豚脂、羊脂、脂質(リポイド)としては中性脂肪、リン脂質、糖脂質、ロウ、ステロイド、カロチノイド、テルペン類、鉱油としては流動パラフィン等である。

次に実施例竝にその実施例について試験結果等を説明し本第1及び第2発明とその効果を具体的に説明する。

実施例1

C₁₀Q₁₀ (ユビデカレノン) 粉末10gを精製大豆油150gと α -カルボン100gの混合液に溶解した。別にゼラチン100g、アラビウム末35gを精製水に加熱しながら徐々に溶解しゼラチン溶液を調製した。以上2種類の液を第1図に示すグローベックス・マークⅡカプセル被覆機に仕込み同機によつて粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のC₁₀Q₁₀の含量は5重量%であつた。

尚上記の α -カルボンはシンケイ科の植物より抽出されるスベアミント油及びペパーミント油中に存在し、又セリ科の植物より抽出されるキャラウェイ油中には異性体の δ -カルボンが存在する。化学式はC₁₀H₁₄Oで淡黄色又は無色の液体で、スベアミント油の如き匂いを有す。比重が0.960(25℃/25℃)、沸点が230℃、引火点92℃、アルコール、エーテル、クロロホルムに溶ける。水に不溶であり、前述のアブラ類の一種である。カルボンはユビキノ

に対して大きな溶解度を有す。

実施例2

脂溶性ボフラビン50gを精製オリーブ油300gに溶解した。別に実施例1に使用したものと同一ゼラチン水溶液を用意し、この液を40℃に保ちつつ上記のオリーブ油の液と共に第1図に示すグローベックス・マークⅡカプセル被覆機に仕込み同機によつて粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の脂溶性ボフラビンの含量は12.5重量%であつた。

実施例3

アミノ安息香酸エチル10gを精製オリーブ油120gに溶解した。この液を35℃に加熱し、別に実施例1に使用したものと同一ゼラチン水溶液を用意し上記液と共に第1図に示すグローベックス・マークⅡカプセル被覆機に仕込み、粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のアミノ安息香酸エチルの含量は5.0重量%であつた。

実施例 4

パルミチン酸クロラムフェニコール 200g を精製グリオール 812 (西独ダイナミットノーベル社製) 50g と精製ゴマ油 40g の混合液に加温して溶解した。この溶解液と実施例 1 に使用したものと同一ゼラチン水溶液を約 40℃ に保ちつつ、第 1 図に示すグローベックス・マーク II 被覆機にかけ、粒径 1.5 mm の球状シームレスミニカプセルを製造した。この製剤にはパルミチン酸クロラムフェニコールが 70 重量%含まれていた。

実施例 5

実施例 4 で製造したパルミチン酸クロラムフェニコールを含んだ球状ミニカプセルに、別に遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社) を用いて、約 1.5 mm の粒径に造粒したパンクレアチン球形顆粒を混合し、この混合物を硬カプセル (ゼラチン鞘カプセル) に 300mg づつ充填した。このカプセルは 1 カプセル当りパルミチン酸クロラムフェニコール

125mg 含まれていた。

上記の実施例 4 及び実施例 5 の効力を判定する為に、これら 2 種の製剤及び対照に市販のパルミチン酸クロラムフェニコール製剤 (パルミチン酸クロラムフェニコール粉剤を通常のカプセルに充填した製剤) A, B 及び C を用いて次の臨床試験を行った。即、成人健康男子 10 人に 250mg/dose 投与し、投与後の血中濃度を経時的に測定した。結果を第 2 図に示した。このグラフより、本発明の製剤が市販の品に比し AUC が大きくバイオアベイラビリティの高いことがよく理解される。又本第 2 発明の製剤が本第 1 発明のものより一層バイオアベイラビリティの良好な事が分かる。

実施例 6

実施例 1 で製造した CoQ_{10} を含んだ粒径 1 mm の球状シームレスミニカプセルを核 (芯物質) として遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社製) を用いてパンクレアチンを仕込量に対して 30 重量% 表面に被覆した後、

更にその上に腸溶性コーティングを行なった。この際の腸溶性コーティング液の処方カルボキシメチルエチルセルロース (CMC) 8 部、トリアセチン 0.8 部、塩化メチレン 45.2 部、エタノール 46 部 (部は重量部を意味する。以下の記載においても同様。) で仕込量に対して CMC を約 20 重量% とした。得られた製剤は局方崩壊試験法の腸溶性製剤に適合し、かつ経時変化の少ないものであつた。この製剤の CoQ_{10} の含量は 2.5 重量% であつた。

実施例 7

実施例 1 で製造した CoQ_{10} を含んだ球状カプセルに、別に遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社製) を用いて約 1 mm の粒径に造粒したパンクレアチン球形顆粒を混合し、硬カプセルに 200mg 充填した。この製剤 1 カプセル中には CoQ_{10} が約 5mg 含まれていた。

比較例 1

CoQ_{10} (ユビデカレノン) 粉末 10g を精製大豆油 150g と α -カルボン 100g の混合

液に溶解した。別にゼラチン 45 部、グリセリン 5 部、精製水 50 部を加温しながら溶解した (処方 1)。更にメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体 (MPM-05) 8 部を 3 重量% 炭酸ナトリウム水溶液 92 部に溶解させたものを調製した (処方 2)。

上記処方 1 と処方 2 の液を 95 対 5 の割合 (容積比) で混合したものをカプセル用基剤として平板法に従つて約 0.6 mm のゼラチンシートを製造した。このシートの凹みの中に先に調製した CoQ_{10} の溶液 250g を注ぎ入れ、この上に別のゼラチンシートをのせわくをかけ、圧搾機にかけて径約 8 mm の軟カプセルを製造した。この 1 カプセル中には CoQ_{10} が約 10mg 含まれていた。

実施例 8

CoQ_{10} 粉末 10g を α -カルボン 100g、精製大豆油 150g の混合液に溶解した。この溶液と実施例 1 に使用したものと同一ゼラチン水溶液を約 40℃ に保ちつつ、第 1 図に示す、

第 2 表

最終投与後の経過時間 (hr)

K に対する CoQ_{10} の血中濃度

(μg/ml)

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例 1	0.964	1.982	3.899	8.521	2.912	2.625	1.918
実施例 6	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	3.042
実施例 7	0.971	2.802	4.561	4.290	4.111	3.853	2.984
比較例 1	0.955	1.592	3.202	3.091	2.176	1.502	1.031
実施例 8	0.969	1.804	3.651	3.401	2.633	2.409	1.657
対 照 1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
対 照 2	0.998	1.126	2.156	2.090	0.881	0.750	0.800

第 3 図の血中濃度曲線から明らかな通り本発明の実施例群が対照より AUC (血中濃度曲線下面積) が大なることが認められる。また、後に示す第 3 表の AUC で、粒径の異なる実施例 1 (粒径 1 mm) と比較例 1 (粒径約 8 mm) に約 1.5 倍の差が認められた。また、実施例 8 (粒径 2.8 mm) と比較例 1 においても約 1.4 倍の差が

グローベックス・マーク II カプセル被覆機にか、粒径 2.8 mm の球状シームレスミニカプセルを製造した。この製剤には CoQ_{10} が 5 重量%含まれていた。

以上の実施例 6 ~ 8 及び比較例 1 の薬剤の効力を判定する為に、これらの薬剤を使用してビーグル犬に CoQ_{10} として 100 mg/kg/日 で 5 日間連続経口投与し、最終投与後の血中濃度を経時的に測定した。対照には対照 1 として CoQ_{10} 原末を用いた。又対照 2 として特開昭 52-136911 の実施例 5 に記載された方法に従い、 CoQ_{10} 3 g とヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 3 g をエタノール 30 ml に溶解し、これを乳糖 94 g に吸着させ、次いで 20 メッシュのスクリーンで造粒し 50 °C で 3 時間乾燥したものを使用した。結果を次の第 2 表及び第 3 図に示した。

認められた。実施例 1 と実施例 8 との間には AUC に有意差は認められなかった。

実施例 1、比較例 1 及び実施例 8 間は同一処方を用いた、異なる粒径の製剤についての CoQ_{10} の吸収試験である。従ってこれらの間の有意な差はカプセルの粒径及び同一体積における表面積の差が吸収の良否に関与したものと考えられる。

従来よりのソフトカプセルの製法である平板法やロータリー法では、型の出来る実用範囲より、通常 7 ~ 8 mm 位の粒径のものが多く、従って製品も殆んどがこの大きさのものであつた。実施例に記載した通り、滴下法であるシームレスカプセル法や近年発達して来たマイクロカプセル法を利用する事により粒径 3 mm 以下のカプセルも容易につくることが出来る。

次に、実施例 1 に対し実施例 6 及び実施例 7 はその血中濃度曲線から明らかな様に有意の差が認められる。また次の第 3 表に示めされる AUC から実施例 1 と実施例 6 では約 1.4 倍の

差が認められる。この差は酵素群の添加の有無によりもたらされるものであり、これは酵素群が腸管内において CoQ_{10} の吸収を促進する作用がある結果と考えられる。

第 3 表

血中濃度曲線下面積 (AUC)

実施例 1	122.2
実施例 6	173.4
実施例 7	171.7
比較例 1	82.8
実施例 8	113.2
対 照 1	19.5
対 照 2	49.8

* 図面の簡単な説明

第 1 図はグローベックス・マーク II カプセル被覆機を使用しシームレスミニカプセルを製造する説明図である。

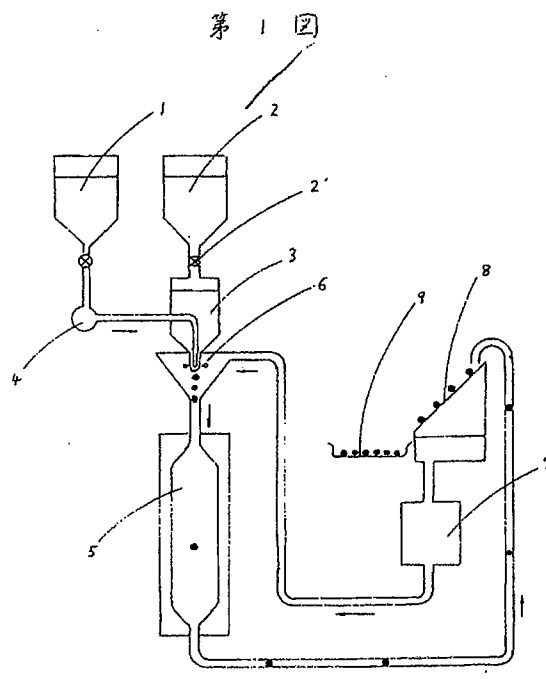
1 … 充填物 (液体)。

2 … セラチン溶液。 2' … 自動調節弁。

- 3 …ゼラチン溶液， 4 …脈動ポンプ，
 5 …冷却油， 6 …ノ切弁
 7 …冷却装置， 濾過器及びポンプ，
 8 …篩， 9 …カプセル受器

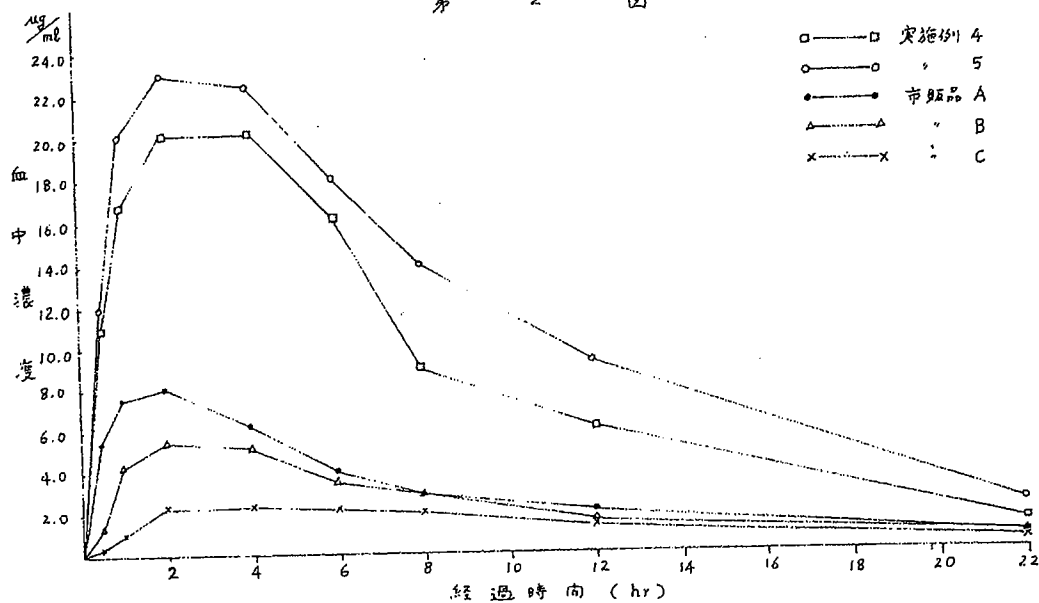
第2図は実施例4及び5を男子に投与後のクロラムフェニコールバルミテートの血中濃度経過を示すグラフである。

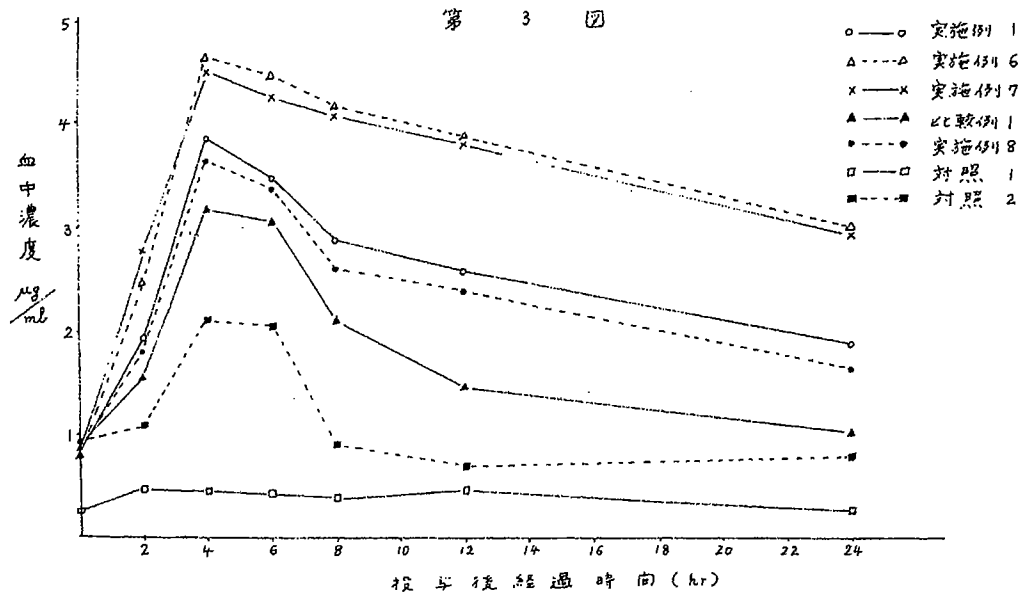
第3図は実施例1，6，7，8，比較例1及び対照1，2をビーグル犬に投与したあとのC₁₂H₁₀の血中濃度の経過を示すグラフである。



代理人 井理士 堀 正雄

第 2 図





第 1 頁の続き

⑩発 明 者 辻野拓一

東京都新宿区高田馬場 2 丁目 14
番 2 号フロイント産業株式会社
内

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 56 年 1 月 15 日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

昭和 55 年 特 許 願 第 146362 号

2. 発明の名称

吸収改善製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場 2 14-2

フロイント産業株式会社

4. 代 理 人 〒164

東京都中野区中央 5 9-11

(7353) 井 堀 正 雄

電 話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

- (1) 明細書第16頁9行目の「等である。」を
「等であり、スクアレン及びスクアランも使用
される」と補正する。
- (2) 同第22頁11行目の「250g」を
「250mg」と補正する。

手続補正費(自費)

昭和56年4月20日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第146362号

2. 発明の名称

吸収改善製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場2-14-2

フロイント産業株式会社

4. 代理人 〒164

東京都中野区中央5-9-11

(7353) 弁理士 堀 正 雄

電話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

- (1) 明細書第5頁3行目の
「(AFC)が大きく水に難溶の…」を
「(AFC)が大きく更にリンパ管によく吸収さ
れ水に難溶の…」と補正する。
- (2) 明細書第5頁4行目の
「著しく高める点にある。」を
「著しく高める点にある。なお、リンパ管への
吸収は消化管からリンパ管に移行して行われる
と考えられている。薬剤がリンパ管に移行する
と血中に移行したものと異なり、門脈を経由して
肝臓に送られることがないので肝臓での代謝を
受けることがなく有利である」と補正する。
- (3) 明細書第8頁5行目の
「…該薬剤が良く吸収される…」を
「…該薬剤が消化管から血中並びにリンパ管
に良く吸収される…」と補正する。